

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

369853

24 JUL 1966

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE C-07	A61
SUBCLASE D	K

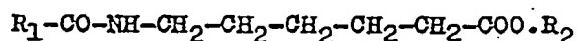
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO ϵ -AMINO-CARBOICO, a favor de la firma española LABORATORIOS BAMA, S.A., residente en BARCELONA, calle Balmes, nº 433.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados del ácido ϵ -aminocaproico de fórmula general :



5. en la que R_1 representa un radicel alquílico, arílico o aralquílico (los cuales, pueden, a su vez, tener o no sustituyentes de distinta naturaleza como halógenos, oxhidrilos, etc.) que cumpla una de las dos condiciones siguientes :



a) Poseer núcleo heterocíclico.

b) Poseer 6 o más de 6 átomos de carbono

5. y R₂ puede ser hidrógeno, un metal alcalino o alcalinotérreo tal como litio, sodio, potasio, magnesio o calcio, o un radical alquílico inferior, es decir, de menos de cinco átomos de carbono.

10. Algunos compuestos de los que comprende esta fórmula general tal como se acaba de definir, poseen interesantes acciones farmacológicas y de aquí su utilidad en la preparación de especialidades farmacéuticas.

Según la presente invención, tales derivados del ácido ϵ -aminocaproico pueden obtenerse por reacción entre un éster del ácido ϵ -aminocaproico y otro éster de fórmula general

15. $R_1-COO \cdot R_3$

en la que R₁ tiene el mismo significado que el explicado para la fórmula anterior, y R₃ representa un radical alquílico inferior tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.

20. Esta reacción se puede realizar en ausencia de diluyentes, disolventes, vehículos o excipientes, pero el empleo de cualquiera de ellos no implica modificación de la esencia del presente invento.

25. De acuerdo con el método, un éster del ácido ϵ -aminocaproico y otro éster de estructura adecuada, se hacen reaccionar a una temperatura superior a la ambiente y durante



1969

un tiempo determinado, cuyos valores dependen de la naturaleza exacta de los reactivos. En la reacción se libera el radical R_3 en forma de alcohol; tanto éste como los produtos sobrantes de la reacción pueden separarse del producto formado, por destilación, por filtración o por extracción con diferentes disolventes incluyendo el agua, dependiendo la elección de un sistema u otro, de las constantes fisico-químicas del producto obtenido; de forma que no se modifica la esencia del presente invento por la aplicación de uno u otro método de separación, incluso si ésta se hace simultáneamente a la reacción y durante todo o parte del tiempo en que ella transcurre.

La purificación del producto de reacción puede asimismo conseguirse por diferentes métodos: destilación a alto vacío, cristalización, etc.

En un proceso posterior, el producto obtenido en esta reacción, se trata con un álcali en solución acuosa, alcohólica o hidroalcohólica y la sal obtenida se aisla como tal por concentración, cristalización o precipitación con otro disolvente; o bien no se aisla la sal sino que se descompone por acción de un ácido mineral tal como clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, etc., con el fin de obtener el derivado del ácido ϵ -aminocaproico en forma ácida.

La purificación tanto de las sales como de los ácidos obtenidos finalmente, se puede realizar por cristalización en disolventes adecuados o mezclas de ellos, pero la modificación de este método de purificación o, incluso, su omisión



sión por obtener directamente los productos finales suficientemente puros, no presupone modificación del presente invento.

Con el fin de ilustrar la descripción que antecede,
5. se exponen a continuación unos ejemplos, en el bien entendido de que no deben tomarse con carácter limitativo, pudiendo por tanto variar no solo las condiciones experimentales de temperatura, tiempos de reacción o tratamiento, cantidades de reactivos y disolventes, sino también la
10. naturaleza de los mismos, de acuerdo con el texto de la presente memoria, sin que ello represente modificación alguna del presente invento.

EJEMPLO 1.-

15. 22,5 g de ϵ -aminocaproato de etilo y 43 g de salicilato de metilo se mezclan en un balón de 250 ml. Se provee el balón de refrigerante de reflujo y se calienta en baño de aceite a 110° durante 12 horas. El producto de reacción se somete a destilación fraccionada al vacío, separándose :

20. Por debajo de 80° a 2,5 mm: metanol

De 80° a 100° a 1,5 mm: cabezas constituidas principalmente por salicilato de metilo

De 100° a 197° a 1,7 mm: cabezas constituidas principalmente por ϵ -aminocaproato de etilo.
25.

24

JUL

72



De 197^o a 205^o a 1,7 mm. : salicil- ϵ -amidocaproato de etilo, según se desprende del espectro de absorción I.R. y del análisis elemental, así como del espectro de R.N.M.

5.

EJEMPLO 2.-

28 g de salicil- ϵ -amidocaproato de etilo se disuelven en 280 ml de etanol absoluto. Se añade, agitando, una solución de 4 g de hidróxido sódico en 80 ml de etanol absoluto y la solución resultante se evapora aproximadamente a mitad de volumen. Se añade entonces éter anhidro hasta inicio de precipitación y se enfria por debajo de 0^o. Cristaliza así el salicil- ϵ -amidocaproato sódico que se recoge por filtración, se lava con alcohol-eter frío y se deseca a baja temperatura.

10.

15.

EJEMPLO 3.-

20 g de salicil- ϵ -amidocaproato sódico se disuelven en unos 100 ml de agua; la solución se filtra y luego se acidula cuidadosamente con ácido clorhídrico al 10 %, agitando. Se deja en reposo para que沉淀e el ácido salicil- ϵ -amidocaproico, el cual se recoge por decantación en forma de un líquido muy viscoso, el cual se deseca finalmente por calefacción a 40^o bajo alto vacío.

20.

25.

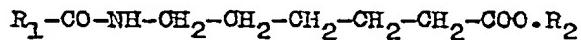
El invento, dentro de su esencialidad, puede ser llevado a la prácticas, en otras formas de realización que difieren en detalle, de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará también la protección que se recaba.



N O T A

HEcha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes :

5. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido ϵ -aminocaproico, que corresponden a la fórmula general :



en que :

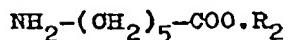
10. R_1 representa un radical alquílico, arílico o aralquílico (los cuales pueden, a su vez, tener o no sustituyentes de distinta naturaleza, como halógenos o hidrógenos) que cumplan una de las condiciones siguientes :

15. a) poseer núcleo heterocíclico,
b) poseer 6 o más de 6 átomos de carbono,
y,

20. R_2 puede ser hidrógeno, un metal alcalino o alcalinoterreo, tal como litio, sodio, potasio, magnesio o calcio, o un radical alquílico inferior, es decir, de menos de cinco átomos de car-



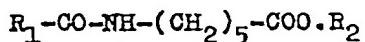
bono, caracterizado porque se obtienen al hacer reaccionar un éster del ácido ϵ -aminocaproico de fórmula estructural



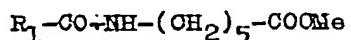
5. con un éster de fórmula estructural



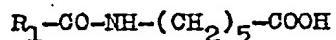
dando un producto reaccional de fórmula



10. el cual se hace reaccionar con álcali, dando el producto reaccional de fórmula



que se hace reaccionar con un ácido mineral para dar productos de fórmula general



15. en cuyas fórmulas

R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada y

R_3 significa un radical alquílico inferior.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de éster de fórmula $\text{R}_1\text{COO.R}_3$, se utiliza salicilato de metilo.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de éster de ácido ϵ -aminocaproico, se utiliza ϵ -aminocaproato de etilo.



4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de álcali, se utiliza hidróxido sódico.

5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de ácido mineral, se utiliza ácido clorhídrico.

6.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido ϵ -aminocaproico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 JUL. 1969

P.a.

J. ALFREDO RODRÍGUEZ

P. D.

Firmado: LUIS REY PADILLA

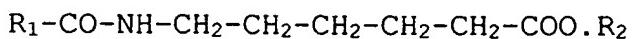
/Translation/

Spanish Patent of Invention No. 369,853

for a PROCESS FOR OBTAINING DERIVATIVES OF ϵ -AMINOCAPROIC ACID,
on behalf of the Spanish company LABORATORIOS BAMA, S.A.,
domiciled at 433 Balmes St., Barcelona.

PATENT SPECIFICATIONS

The present invention relates to a process for obtaining derivatives of ϵ -aminocaproic acid of the general formula:



in which R_1 represents an alkyl, aryl or aralkyl radical (which in their turn may or may not contain substituents of various natures such as halogens, hydroxyls, etc.), satisfying one of the following 2 conditions:

- a) possession of a heterocyclic nucleus
- b) possession of 6 or more carbon atoms

and R_2 can be hydrogen, an alkali or alkaline earth metal such as lithium, sodium, potassium, magnesium or calcium, or a lower alkyl radical, i.e., with less than 5 carbon atoms.

Some compounds from among those included in this general formula such as has just been defined possess important pharmacologic actions and are consequently useful in the preparation of pharmaceutical specialties.

According to the present invention, such derivatives of ϵ -aminocaproic acid can be obtained by a reaction between an ester of ϵ -aminocaproic acid and another ester of general formula



in which R₁ has the same meaning as explained for the foregoing formula, and R₃ represents a lower alkyl radical such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, etc.

This reaction can be achieved in the absence of diluents, solvents, vehicles, or excipients, but the use of any of them does not involve a modification of the essence of the present invention. In accordance with the method, an ester of ε-aminocaproic acid and another ester of suitable structure are made to react at a temperature higher than room temperature and for a definite time, whose values depend on the exact nature of the reagents. The R₃ radical is liberated in the reaction in alcohol form; both it and the remaining reaction products can be separated from the product formed by distillation, filtration, or extraction with various solvents, including water, depending on the selection of one system or another and the physicochemical constants of the product obtained, so that the essence of the present invention is not modified by the application of one separation method or another, including whether this is done simultaneously with the reaction and during all or a part of the time in which it takes place.

Purification of the reaction product can also be attained by various methods: high-vacuum distillation, crystallization, etc.

In a later process, the product obtained in this reaction is treated with an alkali in aqueous, alcoholic or hydroalcoholic solution, and the salt obtained is isolated as such by

concentration, crystallization, or precipitation with another solvent, or else the salt is not isolated but is decomposed by the action of a mineral acid such as hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric acid, etc., for the purpose of obtaining the ϵ -aminocaproic acid derivative in acid form.

Purification of both the salts and acids finally obtained can be attained by crystallization in suitable solvents or mixtures of them, but modification of this purification method or even its omission to directly obtain sufficiently pure final products does not entail a modification of the present invention.

Several examples are presented below for the purpose of illustrating the foregoing specification, which are understood not to be of limiting character, and consequently it is possible to vary not only the experimental conditions of temperature, reaction or treatment times, and quantities of reagents and solvents, but also the nature of same in accordance with the text of the present patent specifications, without thereby representing any modification of the present invention.

EXAMPLE 1

22.5 g ethyl ϵ -aminocaproate and 43 g methyl salicylate are mixed in a 250-ml flask. The flask is provided with reflux cooling and is heated at 110°C for 12 hours on the oil bath. The reaction product is subjected to fractional distillation in a vacuum, with product separation as follows:

From 80 to 100°C at 1.5 mm: heads mainly consisting of methyl salicylate

From 100 to 197°C at 1.7 mm: heads mainly consisting of ethyl ϵ -aminocaproate

From 197 to 205°C at 1.7 mm ethyl salicyl- ϵ -amidocaproate, as is inferred from the IR absorption spectrum and the NMR spectrum.

EXAMPLE 2

28 g ethyl salicyl- ϵ -amidocaproate is dissolved in 280 ml absolute ethanol. A solution of 4 g sodium hydroxide in 80 ml absolute alcohol is added with agitation, and the resulting solution is evaporated to approximately half volume. Anhydrous ether is then added until precipitation begins, and cooling takes place to below 0°C. Sodium salicyl- ϵ -amidocaproate is thus crystallized, which is collected by filtration, washed with cold alcohol-ether, and is dried at low temperature.

EXAMPLE 3

20 g sodium salicyl- ϵ -amidocaproate is dissolved in about 100 ml water. The solution is filtered and is then cautiously acidified with 10% hydrochloric acid with agitation. The solution is allowed to rest to settle out salicyl- ϵ -amidocaproic acid,

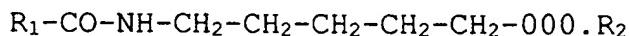
which is collected by decanting in the form of a very viscous liquid, which is finally dried by heating at 40°C in a high vacuum.

The invention in its essential nature can be carried out in practice in other forms of execution differing in detail from those indicated as examples of the patent specifications, which likewise obtain patent protection.

CLAIMS

Having presented the specifications of the present invention, what is declared as novel and an actual invention, includes the following claims:

1. A process for obtaining derivatives of ϵ -aminocaproic acid corresponding to the general formula:



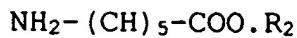
in which:

R_1 represents an alkyl, aryl or aralkyl radical (which in their turn may or may not contain substituents of various natures, such as halogens and hydroxyls, satisfying one of the following conditions:

- a) possession of a heterocyclic nucleus;
- b) possession of 6 or more than 6 carbon atoms, and

R_2 can be hydrogen, an alkali or alkaline earth metal such as lithium, sodium, potassium, magnesium or calcium, or a lower alkyl radical, i.e., with less than 5 carbon atoms, characterized by the fact that they are obtained

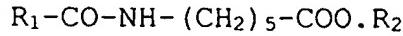
by reacting an ester of ϵ -aminocaproic acid of structural formula



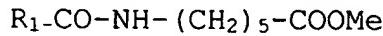
with an ester of structural formula



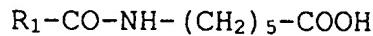
to give a reaction product of formula



which is reacted with an alkali, giving a reaction product of formula



which is reacted with a mineral acid to give products of general formula



in whose formulas

R_1 and R_2 have the above indicated meanings and

R_3 represents a lower alkyl radical.

2. Process in accordance with Claim 1, characterized by the fact that methyl salicylate is used as the ester of formula $\text{R}_1\text{.COO.R}_3$.

3. Process in accordance with Claim 1, characterized by the fact that ethyl ϵ -aminocaproate is used as the ester of ethyl ϵ -aminocaproate.

4. Process in accordance with Claim 1, characterized by the fact that sodium hydroxide is used as the alkali.

5. Process in accordance with Claim 1, characterized by the

fact that hydrochloric acid is used as the mineral acid.

6. Process for obtaining derivatives of ϵ -aminocaproic acid.

As is described and claimed in the present patent specifications, which consist of 8 typed pages written on only one side.

Madrid, July 24, 1969

/illegible name and signature/

Signed: LUIS REY PADILLA